

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

ST/JP 03/01062

03.02.03

112

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日

Date of Application:

2002年 2月 1日

出 願 番 号

Application Number:

特願2002-024900

[ST.10/C]:

[JP2002-024900]

出 願 人  
Applicant(s):

明治製菓株式会社

REC'D 28 MAR 2003

WIPO

PCT

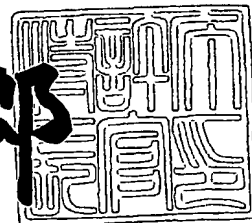
PRIORITY  
DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 3月11日

特 許 庁 長 官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

太田信一郎



BEST AVAILABLE COPY

出証番号 出証特2003-3014881

【書類名】 特許願  
 【整理番号】 PM1670  
 【提出日】 平成14年 2月 1日  
 【あて先】 特許庁長官 殿  
 【国際特許分類】 C07D249/04  
 【発明者】  
     【住所又は居所】 神奈川県小田原市栢山 7 8 8 明治製菓株式会社 薬品  
                             生産技術研究所内  
     【氏名】 安田 昌平  
 【発明者】  
     【住所又は居所】 神奈川県小田原市栢山 7 8 8 明治製菓株式会社 薬品  
                             生産技術研究所内  
     【氏名】 伊村 維晃  
 【発明者】  
     【住所又は居所】 神奈川県小田原市栢山 7 8 8 明治製菓株式会社 薬品  
                             生産技術研究所内  
     【氏名】 岡田 裕美子  
 【特許出願人】  
     【識別番号】 000006091  
     【氏名又は名称】 明治製菓株式会社  
     【代表者】 北里 一郎  
     【電話番号】 03-3273-3357  
 【手数料の表示】  
     【予納台帳番号】 008305  
     【納付金額】 21,000円  
 【提出物件の目録】  
     【物件名】 明細書 1  
     【物件名】 要約書 1  
 【ブルーフの要否】 要

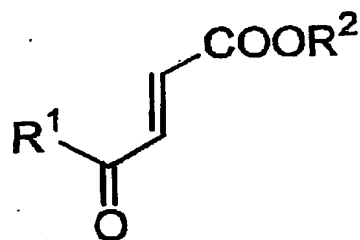
【書類名】明細書

【発明の名称】1, 2, 3-トリアゾール化合物の製造法

【特許請求の範囲】

【請求項1】一般式(1)

【化1】

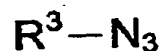


(1)

(式中、 $R^1$ は置換基を有してもよいアリール基、置換基を有してもよいアミノ基、置換基を有してもよいアルキル基または置換基を有してもよいアルコキシ基を表し、 $R^2$ は置換基を有してもよいアルキル基を表す。)で表される化合物と

、一般式(2)

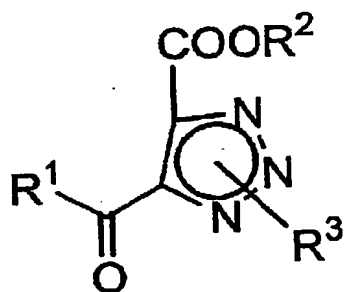
【化2】



(2)

(式中、 $R^3$ はアルカリ金属、水素原子、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいアリール基、置換基を有してもよいアルキルスルホニル基、置換基を有してもよいアリールスルホニル基またはトリアルキルシリル基を表す。)で表されるアジド化合物とを遷移金属化合物存在下で反応させることを特徴とする、一般式(3)

【化3】



(3)

(式中 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ は前記と同じ意味を示す。)で表される1, 2, 3-トリアゾール化合物の製造法。

【請求項2】遷移金属化合物が塩化銅(I)または塩化鉄(III)である、請求項1に記載の製造法。

【請求項3】高濃度酸素雰囲気下にて反応を行わせることを特徴とする、請求項1～2のいずれか1項に記載の製造法。

【請求項4】 $R^1$ が3, 4-ジメトキシフェニル、3, 4-ジメトキシフェニルカルバモイル、メトキシ基、 $R^2$ がエチル基、 $R^3$ がナトリウム、水素原子である、請求項1～3のいずれか1項に記載の製造法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬の原料または中間体として有用な1, 2, 3-トリアゾール化合物の新規な製造法に関するものである。

【0002】

【従来の技術】

1, 2, 3-トリアゾール化合物を製造する一般的な方法として、アセチレン化合物あるいはオレフィン化合物と、アジド化合物とを作用させ、付加環化反応により1, 2, 3-トリアゾール環を構築する方法が知られている (H. Wamhoff ; "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", Pergamon Press, New York(1984)

， Vol 5, p705)。アセチレン化合物とアジド化合物の付加環化反応は、その両化合物の有する置換基について広範囲に許容される汎用性の高い方法である。

#### 【0003】

一方、オレフィン化合物とアジド化合物の付加環化反応では、ハロゲン、水酸基などの脱離基を有する特殊なオレフィン化合物にアジド化合物を作用させた後、脱離反応により芳香化させるものに限られている (H.Wamhoff ; "Comprehensive Heterocyclic Chemistry" , Pergamon Press, New York(1984), Vol 5, p712)。これらのオレフィン化合物からの1, 2, 3-トリアゾール化合物の工業的な製造法には次のような問題点がある。

#### 【0004】

例えばWO99/16770号に開示されている、オレフィン化合物からアセチレン化合物への変換法が一般的であるが、この場合、1, 2, 3-トリアゾール化合物を製造する工程が長くなり、安価に製造するのは困難である。

#### 【0005】

また、オレフィン化合物から1, 2, 3-トリアゾール化合物を製造する方法には、付加環化反応に対応する特殊なオレフィン化合物に変換する必要があるため、工程が長くなることと、芳香化する際の脱離反応には高温、高圧等の条件を用いることから、安価に1, 2, 3-トリアゾール化合物を製造するのは、同様に困難である。一方、脱離基を有さないオレフィン化合物にアジド化合物を作用させた例 (Heterocycles, vol.51, p481 (1999) 、J.Med.Chem.,vol.26, p714(1983)) は報告されているが、低収率であることから、効率的な方法とはいえない。

#### 【0006】

##### 【発明が解決しようとする課題】

本発明は、医薬の原料または中間体として重要な1, 2, 3-トリアゾール化合物を効率的にかつ、安価に製造する方法を確立することを課題としている。

#### 【0007】

##### 【課題を解決するための手段】

本発明者らは、脱離基を有さないオレフィン化合物に対し、直接アジド化合物

を作用させた後、酸化反応による芳香化を効率的に行うための新技術を開発することができれば、前記の問題点を解決できると考え、鋭意検討した。

## 【0008】

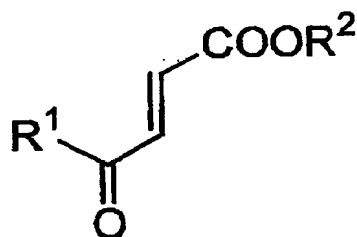
その結果、本発明者らは一般式(1)で表されるオレフィン化合物と、一般式(2)で表されるアジド化合物に触媒量の遷移金属化合物を添加することにより、一般式(3)で表される1, 2, 3-トリアゾール化合物を効率よく製造することに成功した。また、本反応を高濃度酸素雰囲気下で行うことにより、さらに収率が向上することを見だし、本発明を完成した。

## 【0009】

すなわち、本発明は、

## 1) 一般式(1)

## 【化4】



## (1)

(式中、 $\text{R}^1$ は置換基を有してもよいアリール基、置換基を有してもよいアミノ基、置換基を有してもよいアルキル基または置換基を有してもよいアルコキシ基を表し、 $\text{R}^2$ は置換基を有してもよいアルキル基を表す。)で表される化合物と、一般式(2)

## 【化5】

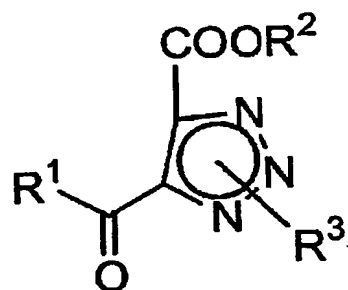


## (2)

(式中、 $\text{R}^3$ はアルカリ金属、水素原子、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいアリール基、置換基を有してもよいアルキルスルホニル基、置換基を有してもよいアリールスルホニル基またはトリアルキルシリル基を表す

。 ) で表されるアジド化合物とを遷移金属化合物存在下で反応させることを特徴とする、一般式 (3)

【化 6】



(3)

(式中  $R^1$ ,  $R^2$  および  $R^3$  は前記と同じ意味を示す。) で表される 1, 2, 3-トリアゾール化合物の製造法

2) 遷移金属化合物が塩化銅 (I) または塩化鉄 (III) である、1) に記載の製造法

3) 高濃度酸素雰囲気下にて反応を行わせることを特徴とする、1) ~ 2) のいずれか 1 に記載の製造法

4)  $R^1$  が 3, 4-ジメトキシフェニル、3, 4-ジメトキシフェニルカルバモイル、メトキシ基、 $R^2$  がエチル基、 $R^3$  がナトリウム、水素原子である、1) ~ 3) のいずれか 1 に記載の製造法に関するものである。

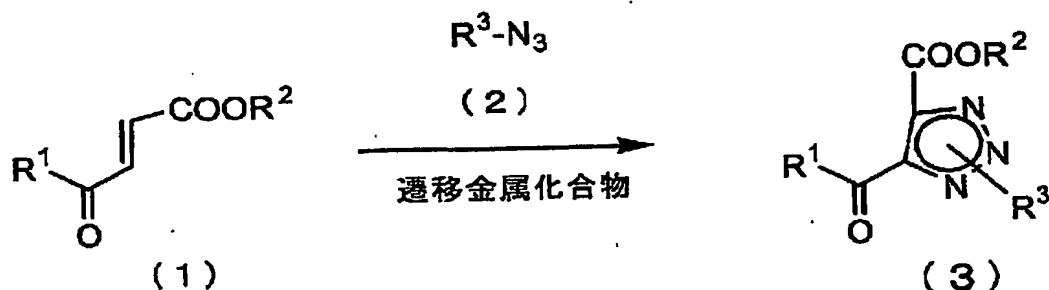
【0010】

【発明の実施の形態】

以下、本発明を詳細に説明する。

本発明を一般反応工程式で表すと次のようになる。

【化7】



【0011】

本発明において、 $\text{R}^1$ は、好ましくは、フェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、6-アミノ-3,4-ジメトキシフェニル、3,4-ジメトキシフェニルカルバモイル、エトキシル、メトキシル基が、より好ましくは、3,4-ジメトキシフェニル、3,4-ジメトキシフェニルカルバモイル、メトキシル基が挙げられる。

【0012】

本発明において、 $\text{R}^2$ は、好ましくは、メチル、エチル、*t*-ブチル、ベンジル、4-メトキシベンジル、ジフェニルメチル、4-ニトロベンジル、*tert*-ブチルジメチルシリル、トリフェニルシリル、2-フェニルスルホニルエチル、2-メトキシカルボニルエチル、2-シアノエチル、2-トリメチルシリルエチル基が、より好ましくは、エチル基が挙げられる。

【0013】

また、本発明において、 $\text{R}^3$ は、好ましくは、ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属、水素原子、トリメチルシリル、トリエチルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル、パラ-メトキシベンジル、トルエンスルホニルが、より好ましくはナトリウムなどのアルカリ金属、水素原子が挙げられる。

【0014】

本発明における遷移金属化合物としては、好ましくは、塩化銅(I)、臭化銅(I)、ヨウ化銅(I)、臭化鉄(III)、塩化鉄(III)、ヨウ化鉄(III)が、より好ましくは塩化銅(I)、塩化鉄(III)が挙げられる。また、それぞれの水和物も使用できる。



## 【0015】

上記反応は、適当な溶媒中、室温あるいは加熱することによって行われる。反応に使用される溶媒としては、反応の進行を妨げないものであれば特に制限は無く、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノールなどのアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジフェニルエーテルなどのエーテル類、塩化メチレン、クロロホルム、1, 1, 2, 2-テトラクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、アセトン、2-ブタノン等のケトン類、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリルなどの非プロトン性極性溶媒あるいは水などを単独もしくは混合して使用できる。

## 【0016】

反応の割合としては、一般式(1)の化合物に対して、一般式(2)のアジド化合物を0.5~20モル当量、好ましくは1~3モル当量使用する。反応温度は、-20℃~溶媒の沸点であり、好ましくは0℃~30℃である。反応時間は10分~48時間であり、好ましくは5時間~15時間である。

## 【0017】

また、本反応は空气中で実施することも可能であるが、高濃度酸素雰囲気下で実施することで、より良好な収率で一般式(3)の化合物を得ることができる。本明細書における高濃度酸素雰囲気下とは、空气中的酸素濃度と区別することを意味する。

## 【0018】

本発明の製造法によって得られた化合物は、必要に応じて中和を行い、再結晶、クロマトグラフィーなどの通常の精製法により容易に精製、単離することができる。

## 【0019】

## 【実施例】

以下、実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれら実施例によって何ら限定されるものではない。

## 【0020】

## 参考例

5-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル

アジ化ナトリウム (40 mg, 0.62 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (5.0 mL) に4-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-オキソ-2-ブチル酸エチル (104 mg, 0.39 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (3.0 mL) を5℃にて添加し、温度を室温まで昇温し、6時間攪拌した。反応終了後、反応液に氷水 (10 mL) を加え、酢酸エチルで洗浄した後、水層を2N塩酸でpH 1.5に調整し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下留去した。得られた油状物質を減圧下乾燥し、5-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (63 mg, 収率52%) を得た。

【0021】

## 実施例1

5-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル

アジ化ナトリウム (74 mg, 1.1 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (1.0 mL) に塩化銅 (I) (7.5 mg, 0.075 mmol) を室温にて加えた。この混合液に、4-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-オキソ-2-ブチル酸エチル (200 mg, 0.76 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (1.5 mL) を5℃にて添加し、反応液の温度を室温まで昇温した後、8時間攪拌した。反応終了後、反応液を氷水に注ぎ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で抽出した。水層を2N塩酸でpH 1.8に調整した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去した。得られた油状物質を減圧下乾燥し、5-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (149 mg, 65%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.70 (3H, t), 3.90 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.28 (2H, q), 6.84 (1H, d), 7.3

9 (1H, dd), 7.60 (1H, d).

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 813.9, 56.1, 56.2, 62.2, 109.9, 110.8, 126.3, 129.3, 149.1, 154.3, 160.1, 185.8.

【0022】

## 実施例2

5-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル

アジ化ナトリウム (1.84 g, 28.3 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (40 mL) に塩化銅 (I) (190 mg, 1.91 mmol) を室温にて加え、高濃度酸素雰囲気置換した。この混合液に、4-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-オキソ-2-ブチル酸エチル (2.50 g, 9.46 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (10 mL) を5℃にて30分間かけて添加した。反応液の温度を室温まで昇温し、3時間攪拌した。その後、5℃まで反応温度を下げ、4-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-オキソ-2-ブチル酸エチル (2.50 g, 9.46 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (10 mL) を添加し、室温に昇温した後4時間攪拌した。反応終了後、反応液を氷水 (75 mL) に注ぎ、亜硝酸ナトリウム (636 mg, 9.22 mmol) を加え、6N硫酸にてpH 1.8に調節し、酢酸エチルで抽出した。有機層に5wt%食塩水を加え、1N塩酸でpH 1.5に調製した後、分液操作を行った。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下留去した。残さにトルエンを加え、減圧下留去した。得られた結晶をトルエン洗浄後、減圧下乾燥し、5-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (4.71 g, 81%) を得た。

【0023】

## 実施例3

5-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル

アジ化ナトリウム (1.84 g, 28.3 mmol) のN,N-ジメチルホルム

アミド溶液 (37.5 mL) に塩化鉄 (III) (309 mg, 1.90 mmol) を室温にて加えた。次いで、高濃度酸素雰囲気下、4-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-オキソ-2-ブチル酸エチル (2.50 g, 9.46 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (25 mL) を5℃で加え、室温に昇温した後、3時間攪拌した。その後、反応液に4-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-オキソ-2-ブチル酸エチル (2.50 g, 9.46 mmol) を室温にて加え、さらに4時間攪拌した。反応終了後、反応液を氷水に注ぎ、亜硝酸ナトリウム (636 mg, 9.22 mmol) を加え、1N塩酸にてpH2に調整した。酢酸エチルで抽出した後、5wt%食塩水を加え、1N塩酸でpH2.0に調整し、分液操作を行った。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残さにトルエンを加え、減圧下トルエンを留去した。得られた結晶を濾取し、トルエンで洗浄後、減圧下乾燥し、5-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (5.08 g, 88%) を得た。

【0024】

#### 実施例4

1H-1,2,3-トリアゾール-4,5-ジカルボン酸ジエチル

アジ化ナトリウム (2.83 g, 43.5 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (52.5 mL) に塩化銅 (I) (288 mg, 2.91 mmol) を室温にて加えた。高濃度酸素雰囲気下、フマル酸ジエチル (2.50 g, 14.5 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (5.0 mL) を5℃にて加え、室温に昇温し、12時間攪拌した。その後、反応液を5℃まで冷却し、フマル酸ジエチル (2.50 g, 14.5 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (5.0 mL) を加え、反応液を室温に昇温し、12時間攪拌した。反応終了後、反応液を氷水 (75 mL) に注ぎ、亜硝酸ナトリウム (1.00 g, 14.5 mmol) を加え、2N塩酸にてpH1.8に調整した。酢酸エチルで抽出した後、有機層に飽和食塩水を加え、1N塩酸でpH1.0に調整した後、分液操作を行った。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後、溶媒を減圧下留去した。得られた油状物質を減圧下乾燥し、1H-1,2,3-トリアゾール-4

, 5-ジカルボン酸ジエチル (5.96 g, 96%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.39 (6H, t), 4.44 (4H, q).

【0025】

#### 実施例 5

5-(3,4-ジメトキシフェニルカルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル

アジ化ナトリウム (690 mg, 10.6 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (50 mL) に塩化銅 (I) (35 mg, 0.35 mmol) を室温にて加え、高濃度酸素雰囲気中に置換した。5℃に混合溶液を冷却した後、4-(3,4-ジメトキシアニリド)-4-オキソ-2-ブチル酸エチル (1.00 g, 3.58 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (30 mL) を30分間かけて添加した。反応液を室温まで昇温し、2日間攪拌した。反応終了後、反応液を氷水に注ぎ、亜硝酸ナトリウム (494 mg, 7.16 mmol) を加え、2N塩酸にてpH 1.5に調節した。酢酸エチルで抽出した後、有機層に飽和食塩水を加え、1N塩酸でpH 1.5に調整した後、分液操作を行った。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後、溶媒を約20 mLにまで減圧下留去した。析出した固体を濾取し、酢酸エチルにて洗浄後、減圧下乾燥させた後、5-(3,4-ジメトキシフェニルカルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (888 mg, 77%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  1.24 (3H, t), 3.74 (6H, s), 4.32 (2H, q), 6.94 (1H, d), 7.20 (1H, dd), 7.38 (1H, d), 10.70 (1H, br-s).

【0026】

以上の結果より、遷移金属化合物を添加しない参考例と比較して、実施例1～5では、いずれも収率を向上させることが出来、特に高濃度酸素雰囲気下で反応させた実施例2～5では、さらに収率を向上させることが出来た。

【0027】

#### 【発明の効果】

本発明により、1,2,3-トリアゾール化合物を効率的にかつ、安価に製造

できる方法を提供することが出来る。

【書類名】要約書

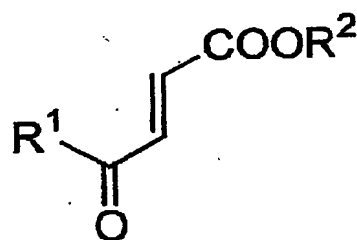
【要約】

【課題】医薬品原料または中間体として有用な1, 2, 3-トリアゾール類の安価な製法を提供する。

【解決手段】

本発明は一般式(1)

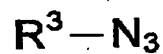
【化1】



(1)

で表される  $\gamma$ -ケト- $\alpha, \beta$ -不飽和カルボン酸またはそのエステルに遷移金属化合物の存在下、空气中あるいは高濃度酸素雰囲気下で一般式(2)

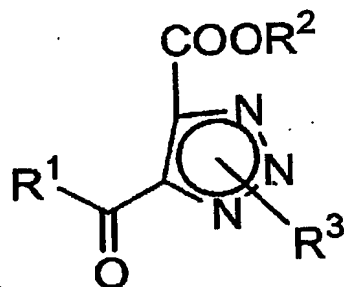
【化2】



(2)

で表されるアジド化合物類を作用させることで、一般式(3)

【化3】



(3)

で表される 1, 2, 3-トリアゾール類を簡便かつ効率的に製造する。



出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000006091]

1. 変更年月日

1990年 8月 3日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都中央区京橋2丁目4番16号

氏 名

明治製菓株式会社